

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 5 mg metronidazol
100 ml oplossing bevat 500 mg metronidazol

Hulpstof met bekend effect:

1 ml oplossing bevat
Natriumchloride 7,4 mg
Dinatriumfosfaat dodecahydraat 1,5 mg

Elektrolytgehalte (per 100 ml):

Natrium 14 mmol
Chloride 13 mmol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie
Heldere, kleurloze of enigszins geelachtige waterige oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van infecties die worden veroorzaakt door metronidazolgevoelige anaerobe micro-organismen bij volwassenen en kinderen (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1):

- infecties van het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld hersenabces, meningitis)
- infecties van de longen en pleurabladen (bijvoorbeeld necrotiserende pneumonie, aspiratiepneumonie, longabcessen)
- endocarditis
- infecties in het maagdarmkanaal en het abdominale gebied (bijvoorbeeld peritonitis, leverabces, postoperatieve infecties na een chirurgische ingreep aan het colon en rectum, etterige aandoeningen in de buikholte en bekkenholte, clostridium *difficile* geassocieerd diarree)
- gynaecologische infecties (bijvoorbeeld endometritis, infecties na hysterectomie of keizersnede, kraamvrouwenkoorts, septische abortus)
- bot- en gewrichtsinfecties (bijvoorbeeld osteomyelitis)
- gasgangreen
- bacteriëmie die samenhangt met een van de bovengenoemde infecties.

Een profylactisch gebruik is steeds aangewezen vóór operaties met een groot risico op anaerobe infecties (gynaecologische en intra-abdominale operaties).

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een intraveneuze behandeling zal alleen worden gestart wanneer orale therapie niet mogelijk is of om klinische redenen.

De dosering wordt aangepast volgens de individuele respons van de patiënt op de therapie, zijn/haar leeftijd en lichaamsgewicht en volgens de aard en ernst van de ziekte.

De volgende doseringsrichtlijnen dienen te worden gevolgd:

Volwassenen en adolescenten:

Behandeling van anaerobe infecties

Gewoonlijk wordt op de eerste behandelingsdag één dosis van 1500 mg (300 ml) gegeven en op de daarop volgende dagen wordt 1000 mg (200 ml) in één dosis gegeven.

Er kan ook om de 8 uur een dosis van 500 mg (100 ml) worden gegeven. Indien dit medisch aangewezen is, kan aan het begin van de behandeling een oplaaddosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht (LG) worden gegeven. De duur van de therapie is afhankelijk van het effect van de behandeling. In de meeste gevallen volstaat een behandelingsduur van 7 dagen. Indien dit klinisch aangewezen is, kan een behandeling langer worden voortgezet (zie ook rubriek 4.4).

Profylaxe van postoperatieve infectie door anaerobe bacteriën:

500 mg, waarbij de toediening ongeveer één uur voor de chirurgische ingreep is voltooid. De dosis wordt herhaald na 8 en 16 uur.

Pediatrische patiënten

Behandeling van anaerobe infecties

- Kinderen > 8 weken tot 12 jaar:
De gebruikelijke dagdosis is 20 – 30 mg per kg lichaamsgewicht per dag, in één dosis of verdeeld over 3 doses van 7,5 mg per kg lichaamsgewicht om de 8 uur. De dagdosis kan afhankelijk van de ernst van de infectie worden verhoogd tot 40 mg per kg lichaamsgewicht
- Kinderen < 8 weken oud
15 mg per kg lichaamsgewicht in één dosis per dag of verdeeld over 2 doses van 7,5 mg per kg lichaamsgewicht om de 12 uur.
- Bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur < 40 weken kan er tijdens de eerste levensweek ophoping van metronidazol optreden; daarom dient de concentratie van metronidazol in het serum bij voorkeur na enkele behandelingsdagen te worden gecontroleerd.

De duur van de behandeling is gewoonlijk 7 dagen.

Profylaxe van postoperatieve infectie door anaerobe bacteriën:

- Kinderen < 12 jaar:
20 – 30 mg/kg lichaamsgewicht die 1 – 2 uur voorafgaand aan een operatie in één dosis wordt gegeven
- Pasgeborenen met een zwangerschapsduur < 40 weken
10 mg/kg lichaamsgewicht in één dosis voorafgaand aan een operatie

Patiënten met nierinsufficiëntie

De dosis hoeft niet te worden verlaagd, zie rubriek 5.2.

Bij patiënten die worden behandeld met hemodialyse moet de gebruikelijke dosering van metronidazol op dialyседagen ter compensatie van de versnelde eliminatie na de hemodialyse worden gepland.

Er is geen dosisaanpassing van metronidazol noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie die intermitterende of continue peritoneale dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Aangezien bij ernstige leverinsufficiëntie de serumhalfwaardetijd is verlengd en de plasmaklaring is vertraagd, moet bij patiënten met een ernstige leveraandoening de dosis worden verlaagd (zie rubriek 5.2) en de serumspiegels gecontroleerd.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben meer kans op last van klinische aandoeningen die het metabolisme van metronidazol zouden kunnen beïnvloeden (bijvoorbeeld leverfunctiestoornis). Het kan nodig zijn de dosering aan te passen in functie van de aard en de ernst van de onderliggende aandoeningen. Zie ook 'Patiënten met nier-/leverinsufficiëntie'.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

De inhoud van een fles dient langzaam intraveneus te worden toegediend, dit wil zeggen maximaal 100 ml in niet minder dan 20 minuten, maar gewoonlijk 100 ml in een uur.

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml kan vóór toediening ook worden verdund door toevoeging van het geneesmiddel aan een i.v. drageroplossing zoals een 0,9% natriumchloride- of 5% glucoseoplossing voor infusie.

Antibiotica die gelijktijdig worden voorgeschreven, dienen afzonderlijk te worden toegediend.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor metronidazol of andere nitroimidazolderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer er sprake is van zowel een aerobe als anaerobe infectie, dienen antibiotica die geschikt zijn voor de behandeling van de aerobe infectie te worden gebruikt naast Metronidazol B. Braun 5 mg/ml.

Bij patiënten met ernstige leverbeschadiging of verminderde hematopoëse (bijvoorbeeld granulocytopenie), mag metronidazol alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke gevaren.

Patiënten met leverinsufficiëntie metaboliseren metronidazol langzaam, wat kan leiden tot een stapeling van metronidazol (zie ook rubrieken 4.2 en 5.2).

Vanwege het risico op verergering mag metronidazol ook bij patiënten met actieve of chronische ernstige aandoeningen aan het perifere en centrale zenuwstelsel alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke gevaren. Epilepsieaanvallen, myoclonus en perifere neuropathie, waarbij de laatstgenoemde voornamelijk wordt gekenmerkt door gevoelloosheid of paresthesie van een arm of been, zijn gemeld bij patiënten die met metronidazol zijn behandeld. Als neurologische afwijkingen optreden, moet de baten/risicoverhouding van voortzetting van de behandeling onmiddellijk worden geëvalueerd. Zie ook rubriek 4.8.

In geval van ernstige overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock; zie ook rubriek 4.8) dient de behandeling met Metronidazol B. Braun 5 mg/ml onmiddellijk worden gestaakt en een gepaste spoedeisende behandeling door bevoegde beroepsbeoefenaars.

Ernstige aanhoudende diarree tijdens de behandeling of tijdens de weken erna kan het gevolg zijn van pseudomembraneuze colitis (in de meeste gevallen veroorzaakt door *Clostridioides difficile*), zie rubriek 4.8.

Deze darmaandoening, die wordt uitgelokt door de antibioticabehandeling, kan levensbedreigend zijn en vereist een onmiddellijke gepaste behandeling. Antiperistaltische geneesmiddelen mogen niet worden toegediend.

De duur van de behandeling met metronidazol of geneesmiddelen die andere nitro-imidazolen bevatten, mag niet langer zijn dan 10 dagen. Alleen in specifieke, geselecteerde gevallen en indien absoluut noodzakelijk kan de behandelingsperiode worden verlengd onder voorwaarde van aangewezen klinische opvolging en laboratoriumtesten. Herhalingsbehandelingen moeten zo veel mogelijk worden beperkt en mogen alleen worden toegepast in specifieke, geselecteerde gevallen. Deze beperkingen dienen strikt in acht te worden genomen omdat de mogelijkheid dat metronidazol een mutagene werking ontplooit niet volledig kan worden uitgesloten en omdat bij dierproeven een verhoogde incidentie van bepaalde tumoren is gemeld.

Er kunnen verstoringen van het evenwicht in de normale flora (wildgroei van schimmels/bacteriën) en mogelijke superinfecties optreden, in het bijzonder bij langdurige behandeling met metronidazol of bij immuungecompromitteerde patiënten.

Bij het gebruik van metronidazol zijn ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), een geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) gemeld. De symptomen kunnen ernstig en potentieel levensbedreigend zijn. Als er symptomen of tekenen van SCARs ontstaan, dient de injectie met metronidazol onmiddellijk te worden stopgezet en een geschikte therapie worden ingesteld.

Een langdurige behandeling met metronidazol kan samengaan met beenmergdepressie, wat kan leiden tot een verminderde hematopoëse. Voor de verschijnselen, zie rubriek 4.8.

Het bloedbeeld dient tijdens een langdurige behandeling nauwkeurig te worden opgevolgd.

Hepatotoxiciteit bij patiënten met het syndroom van Cockayne

Gevalen van ernstige hepatotoxiciteit/acuut leverfalen, inclusief gevallen met een fatale uitkomst met een zeer snel intredend effect na instelling van de behandeling bij patiënten met het syndroom van Cockayne zijn gemeld met geneesmiddelen voor systemisch gebruik die metronidazol bevatten. In deze populatie moet metronidazol niet worden gebruikt, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan het risico en als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Leverfunctietests moeten vlak voor aanvang, tijdens en na beëindiging van de behandeling worden uitgevoerd, tot de leverfunctie binnen de normaalwaarden valt of tot de baselinewaarden zijn bereikt. Als de leverfunctietests tijdens de behandeling duidelijk verhoogd raken, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt.

Patiënten met het syndroom van Cockayne moet worden geadviseerd om onmiddellijk verschijnselen van potentiële leverbeschadiging aan hun arts te melden en het gebruik van metronidazol te staken (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van alcoholhoudende dranken dient achterwege te blijven tijdens en gedurende tenminste 48 uur na beëindiging van de behandeling (zie ook rubriek 4.5).

Kruisovergevoeligheid met andere imidazolverbindingen kan optreden (zie rubriek 5.1).

Bijzondere waarschuwingen/voorzorgen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 322 mg natrium per 100 ml, overeenkomend met 16% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Verstoring van laboratoriumtests

Metronidazol verstoort de spectrofotometrische enzymbepaling van aspartaat-aminotransferase (ASAT), alanine-aminotransferase (ALAT), lactaatdehydrogenase (LDH), triglyceriden en glucosehexokinase, waardoor de waarden worden verlaagd (mogelijk tot nul).

Metronidazol heeft een hoge absorptie bij de golflengte waarbij nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH) wordt bepaald. Daarom kan een verhoogde leverenzymconcentratie door metronidazol worden gemaskeerd wanneer die concentratie wordt gemeten met behulp van een continue-doorstroommethode die is gebaseerd op de uiteindelijke afname van gereduceerd NADH. Er zijn ongewoon lage leverenzymconcentraties, inclusief nulwaarden, gemeld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactieInteracties met andere geneesmiddelen*Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen*

Er is verlenging van het QT-interval gemeld, in het bijzonder wanneer metronidazol wordt toegediend samen met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen. Verlenging van het QT-interval en torsade de pointes zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van metronidazol en respectievelijk amiodaron of ciprofloxacine. Het kan aangewezen zijn om het QT-interval op het ECG op te volgen als amiodaron of ciprofloxacine wordt gebruikt in combinatie met metronidazol. Patiënten die poliklinisch worden behandeld, dienen te worden geadviseerd om medische hulp in te roepen als ze symptomen ervaren die kunnen wijzen op de aanwezigheid van torsade de pointes zoals duizeligheid, hartkloppingen of syncope.

Barbituraten

Fenobarbital kan de metabolisering van metronidazol in de lever versnellen, waardoor de plasmahalfwaardetijd wordt verkort tot 3 uur.

Busulfan

Gelijktijdige toediening met metronidazol kan de plasmaconcentratie van busulfan aanzienlijk verhogen. Er is in de literatuur geen beschrijving van het interactiemechanisme. Vanwege de mogelijkheid van ernstige toxiciteit en mortaliteit bij een verhoogde plasmaconcentratie van busulfan dient gelijktijdig gebruik met metronidazol te worden vermeden.

Cimetidine

Gelijktijdige toediening van cimetidine kan in geïsoleerde gevallen de eliminatie van metronidazol verminderen en dientengevolge leiden tot een verhoogde serumconcentratie van metronidazol.

Coumarinederivaten

Gelijktijdige behandeling met metronidazol kan het antistollingseffect van deze derivaten als gevolg van een verminderde afbraak in de lever versterken en zo het risico op bloeding verhogen. Er kan een dosisaanpassing van het antistollingsmiddel nodig zijn.

Cyclosporine

Bij gelijktijdige behandeling met cyclosporine en metronidazol bestaat er een risico op een verhoogde serumconcentratie van cyclosporine. Indien gelijktijdig gebruik nodig is, dienen de serumspiegels van cyclosporine en creatine zorgvuldig gevolgd te worden

Disulfiram

Gelijktijdige toediening van disulfiram kan een verwardheidstoestand of zelfs een psychotische reactie tot gevolg hebben. Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen dient te worden vermeden.

Fluorouracil

Metronidazol remt de metabolisering van gelijktijdig toegediend fluorouracil, dit wil zeggen dat de plasmaconcentratie van fluorouracil wordt verhoogd.

Lithium

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer metronidazol gelijktijdig wordt toegediend met lithiumzouten, omdat tijdens behandeling met metronidazol een verhoogde serumconcentratie van lithium is geconstateerd.

Fenytoïne

Metronidazol remt de metabolisering van gelijktijdig toegediend fenytoïne, dit wil zeggen dat de plasmaconcentratie van fenytoïne wordt verhoogd. Anderzijds vermindert gelijktijdig toegediend fenytoïne de werkzaamheid van metronidazol.

Tacrolimus

Gelijktijdige toediening met metronidazol kan de concentratie van tacrolimus in het bloed verhogen. Het waarschijnlijke mechanisme is remming van de metabolisering van tacrolimus via CYP450 3A4 in de lever. De concentratie van tacrolimus in het bloed en de nierfunctie dienen regelmatig te worden opgevolgd en de dosis moet dienovereenkomstig worden bijgesteld, vooral aan het begin of eind van behandeling met metronidazol bij patiënten die zich door behandeling met tacrolimus in een stabiele toestand bevinden.

Andere vormen van interactie

Alcohol

Inname van alcoholhoudende dranken moet worden vermeden tijdens en tot 48 u na een behandeling met metronidazol, omdat er bijwerkingen zoals duizeligheid en braken kunnen optreden (disulfiram-achtig effect).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van gebruik van metronidazol tijdens de zwangerschap is niet voldoende aangetoond. Rapporten met betrekking tot het gebruik tijdens de vroege fase van de zwangerschap zijn zelfs tegenstrijdig. Sommige studies toonden een verhoogd percentage aan misvormingen aan. Bij dierproeven vertoonde metronidazol geen teratogene effecten. (zie rubriek 5.3).

Tijdens het eerste trimester mag Metronidazol B. Braun 5 mg/ml alleen worden gebruikt voor het behandelen van levensbedreigende infecties, op voorwaarde dat er geen veiliger alternatief is. Tijdens het tweede en derde trimester mag Metronidazol B. Braun 5 mg/ml ook worden gebruikt voor de behandeling van andere infecties als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Metronidazol metabolieten gaan over in de moedermelk, waarbij de hoogste concentratie bereikt wordt na 2-4 uur na eenmalige toediening. Er zijn geen nadelige effecten gezien bij zuigelingen. Gezien het feit echter dat metronidazol in sommige preklinische studies genotoxisch is bevonden, wordt het geven van borstvoeding tijdens behandeling met metronidazol afgeraden. Het kan worden overwogen om tijdelijk te kolven en 12 uur na het staken van de behandeling de borstvoeding te hervatten.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden alleen op een mogelijk negatieve invloed van metronidazol op het voortplantingsstelsel van de man bij toediening van hoge doses die ruim boven de aanbevolen maximale dosis voor mensen liggen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zelfs als metronidazol volgens voorschrift wordt gebruikt, kan de reactiviteit zodanig veranderen dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is verminderd. Dit geldt vooral in het begin van de behandeling of in combinatie met alcoholgebruik.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen treden vooral op bij langdurig gebruik of bij hoge doses. De meest waargenomen bijwerkingen omvatten misselijkheid, abnormale smaakgevoelens en het risico op neuropathie bij langdurige behandeling.

In de onderstaande lijst worden de volgende termen gebruikt voor de beschrijving van de frequentie van de bijwerkingen:

Zeer vaak	: $\geq 1/10$
Vaak	: $\geq 1/100$, $< 1/10$
Soms	: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$
Zelden	: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Zeer zelden	: $< 1/10.000$
Niet bekend	: Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Superinfecties met schimmels en bacteriën

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Afname van het aantal leukocyten en bloedplaatjes (granulocytopenie, agranulocytose, pancytopenie, leukopenie en trombocytopenie) tijdens behandeling met metronidazol. Zie rubriek 4.4.

Niet bekend: Aplastische anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Ernstige acute systemische overgevoeligheidsreacties: anafylaxie tot de graad van een anafylactische shock.

Niet bekend: Milde tot matige overgevoeligheidsreacties, bijv. huidreacties, (zie "Huid- en onderhuidaandoeningen" hieronder), angio-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: Anorexie

Psychische stoornissen

Zeer zelden: Psychotische stoornissen, inclusief verwardheidstoestand, hallucineren

Niet bekend: Depressie, prikkelbaarheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: Encefalopathie, subacuut cerebellair syndroom, hoofdpijn, koorts, sufheid, duizeligheid, gezichtsstoornissen, bewegingsstoornissen, vertigo, ataxie, dysartrie, convulsies.

Niet bekend:

- Slaperigheid of slapeloosheid, myoclonus, epileptische aanvallen, perifere neuropathie die zich manifesteert als paresthesie, tinnitus, verminderd gehoor, gehoorverlies (waaronder sensineuraal gehoorverlies), pijn, doof gevoel en tintelingen met betrekking tot de ledematen;
- Aseptische meningitis.

Als er zich epileptische aanvallen of verschijnselen van perifere neuropathie of encefalopathie voordoen, dient de behandelend arts hiervan onmiddellijk op de hoogte te worden gebracht. Zie rubriek 4.4.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Visusstoornissen, bijvoorbeeld diplopie, myopie.

Niet bekend: Oculogyrische crisis, neuropathie/neuritis van de nervus opticus

Hartaandoeningen

Zelden: ECG-veranderingen, zoals afplatting van de T-top

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: Pseudomembraneuze colitis, die kan optreden tijdens of na de behandeling en zich manifesteert als ernstige diarree. Voor bijzonderheden met betrekking tot spoedeisende behandeling, zie rubriek 4.4.

Niet bekend: Braken, misselijkheid, diarree, glossitis en stomatitis, oprispingen met bittere smaak, drukkend gevoel in het epigastrium, metaalsmaak, harige tong.
Dysfagie (veroorzaakt door effecten van metronidazol op het centrale zenuwstelsel)

Niet bekend: Tongverkleuring, mogelijk als gevolg van een candida infectie.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Afwijkende leverenzym- en bilirubinewaarden.
Hepatitis, icterus, pancreatitis.

Bij patiënten met het syndroom van Cockayne zijn er gevallen gemeld van ernstige irreversibele hepatotoxiciteit/acuut leverfalen, waaronder gevallen met een fatale uitkomst met een zeer snel intredend effect na instelling van systemisch gebruik van metronidazol (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: Leverinsufficiëntie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: Allergische huidreacties, bijv. pruritus, urticaria

Niet bekend: Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse (TEN), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) (zie rubriek 4.4)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: Artralgie, myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Donkergekleurde urine (als gevolg van een metaboliet van metronidazol)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Irritatie van een aangeprikt bloedvat (tot tromboflebitis) na intraveneuze toediening, toestand van zwakte, koorts

Pediatrische patiënten

De frequentie, aard en ernst van de bijwerkingen zijn bij kinderen hetzelfde als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering*Symptomen*

Bij overdosering kunnen de bijwerkingen die beschreven zijn onder rubriek 4.8 als klachten en symptomen optreden.

Behandeling

Er is geen specifieke behandeling of tegengif dat kan worden toegediend in geval van ernstige overdosering met metronidazol. Indien nodig kan metronidazol effectief worden geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen tegen infecties voor systemisch gebruik – imidazolderivaten
ATC-code: J01XD01

Werkingsmechanisme

Metronidazol zelf is onwerkzaam. Het is een stabiele chemische verbinding die micro-organismen kan binnendringen. Onder anaerobe omstandigheden worden door het microbiële pyruvaat-ferridoxine-oxidoreductase, uit metronidazol op DNA inwerkende nitrosoradicalen gevormd door middel van oxidatie van ferridoxine en flavodoxine. Deze nitrosoradicalen vormen adducten met baseparen waardoor breuken in de DNA-keten ontstaan met celdood tot gevolg.

PK/PD-relatie

De werkzaamheid van metronidazol hangt hoofdzakelijk af van het quotiënt van de maximale serumconcentratie (C_{max}) en de minimaal remmende concentratie (MRC) die geldt voor de in het geding zijnde micro-organismen.

Mechanismen van resistentie voor metronidazol

Het inzicht in de mechanismen van resistentie voor metronidazol is nog beperkt.

Bij *H. pylori* wordt resistentie voor metronidazol veroorzaakt door mutaties van een gen dat codeert voor NADPH-nitroreductase. Deze mutaties leiden tot een uitwisseling van aminozuren waardoor het enzym onwerkzaam wordt. Hierdoor vindt de activeringstap van metronidazol naar het werkzame nitrosoradicaal niet plaats.

Stammen van *Bacteroides* die resistent zijn voor metronidazol hebben genen die coderen voor nitroimidazolreductasen die nitro-imidazolen omzetten in amino-imidazolen. Hierdoor wordt de vorming van de antibacterieel werkzame nitrosoradicalen geremd.

Er is volledige kruisresistentie tussen metronidazol en de andere nitro-imidazolderivaten (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

Het voorkomen van verworven resistentie van individuele species kan variëren, afhankelijk van de regio en het tijdstip. Daarom is het met name voor een adequate behandeling van ernstige infecties noodzakelijk dat er specifieke lokale informatie over resistentie beschikbaar is. Als er twijfel bestaat over de werkzaamheid van metronidazol op grond van de lokale situatie met betrekking tot resistentie, dient deskundig advies te worden ingewonnen. Met name bij ernstige infecties en falen van de behandeling is een microbiologische diagnose noodzakelijk, inclusief de bepaling van het soort micro-organisme en de gevoeligheid ervan voor metronidazol.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor metronidazol interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Lijst van gevoelige en resistente micro-organismen:

Veelal gevoelige species
<i>Anaeroben</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ}
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Fusobacterium spp.</i> [°]
<i>Peptoniphilus spp.</i> [°]
<i>Peptostreptococcus spp.</i> [°]

<i>Porphyromonas</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp. ^o
<i>Veillonella</i> spp. ^o
Andere micro-organismen
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan vormen
Gramnegatieve aeroben
<i>Helicobacter pylori</i> ¹

Inherent resistente organismen
<i>Alle obligaat aeroben</i>
Grampositieve micro-organismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gramnegatieve micro-organismen
<i>Enterobacterales</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

^o Op het ogenblik van de publicatie van deze tabellen waren er geen up-to-date gegevens beschikbaar. In de primaire literatuur, standaard referentieboeken en therapie-aanbevelingen wordt de gevoeligheid van deze respectieve species verondersteld.

¹ Het resistentiepercentage bij patiënten die eerder slechts één keer zijn behandeld, is $\geq 50\%$.

^Δ Mag alleen worden gebruikt bij patiënten met een allergie voor penicilline

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omdat Metronidazol B. Braun 5 mg/ml intraveneus wordt geïnfundeed, is de biologische beschikbaarheid 100%.

Distributie

Metronidazol wordt na injectie bijna volledig verdeeld over de lichaamsweefsels. Metronidazol komt voor in de meeste weefsels en vloeistoffen in het lichaam, waaronder gal, botten, cerebrale abscessen, cerebrosпинаal vocht, lever, speeksel, spermavocht en vaginale secreties, en bereikt daarin concentraties die gelijk zijn aan die in plasma. Het verspreidt zich ook naar de placenta en wordt aangetroffen in de moedermelk van borstvoeding gevende moeders in concentraties die gelijk zijn aan die in serum. De eiwitbinding is minder dan 20%, het schijnbare verdelingsvolume is 36 liter.

Biotransformatie

Metronidazol wordt voornamelijk door de lever afgebroken door middel van glucuronidering, hydroxylering en oxidatie. Het is een substraat voor CYP3A4 en 2C9. De voornaamste metabolieten die worden gevormd, zijn de hydroxymetabooliet met een activiteit van 30-65% en de azijnzuurmetabooliet met een activiteit van ongeveer 5%

Eliminatie

Ongeveer 80% van de stof wordt uitgescheiden in de urine, met minder dan 10% in de vorm van het onveranderde geneesmiddel. Kleine hoeveelheden worden uitgescheiden via de lever. De eliminatiehalfwaardetijd van de hydroxylmetabooliet is ongeveer 11-13 uur.

Kenmerken bij speciale patiëntengroepen

De plasma eliminatie-halfwaardetijd van metronidazol wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie, maar kan verlengd zijn voor de 2-hydroxymetabooliet en de azijnzuurmetabooliet. Tijdens hemodialyse wordt metronidazol geklaard en de halfwaardetijd verkort tot circa 2,5 uur. Peritoneaal dialyse heeft geen invloed op de eliminatie van metronidazol of zijn metabolieten.

Het metabolisme van metronidazol in patiënten met een verminderde leverfunctie is verminderd, resulterend in een toename van de eliminatie halfwaardetijd en een toegenomen blootstelling. In patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie kan de klaring circa 65% afnemen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit van één dosis

In de literatuur wordt vermeld dat de laagste toxische dosis voor intraveneus toegediend metronidazol 30 mg/kg lichaamsgewicht is.

Toxiciteit van herhaalde doses

Bij honden traden toxische effecten na een herhaalde toediening op in de vorm van ataxie en tremor. Bij onderzoeken bij apen werd een dosisafhankelijke toename van hepatocellulaire degeneratie aangetoond na toediening over een periode van een jaar.

Mutageen en carcinogeen vermogen

Metronidazol is mutageen gebleken bij bacteriën *in vitro*. Onderzoek uitgevoerd *in vitro* in zoogdiercellen en *in vivo* bij knaagdieren en mensen leverde geen afdoend bewijs voor een mutageen effect van metronidazol, aangezien sommige studies mutagene effecten rapporteerde en andere studies negatief waren.

Metronidazol is carcinogeen gebleken bij muizen en ratten na chronische orale toediening. Vergelijkbaar onderzoek bij hamsters gaf echter negatieve resultaten. Epidemiologisch onderzoek heeft geen bewijs geleverd voor een verhoogd carcinogeen risico bij de mens.

Reproductietoxiciteit

In dierstudies in muizen, ratten, cavia's, konijnen en hamsters werd geen teratogeniteit waargenomen. In een studie bij ratten werd bij hoge doseringen en verhoogd post-implantatie verlies waargenomen. Bij mannelijke ratten werden bij hoge doseringen dystrofie van de testikels en prostaat waargenomen evenals een afwijkende morfologie van de spermacellen en verminderde vruchtbaarheid. Bij vrouwelijke ratten werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Dinatriumfosfaat-dodecahydraat
Citroenzuur-monohydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

3 jaar.

Na de eerste opening van de fles

De ongebruikte inhoud moet worden weggegooid en mag niet worden bewaard voor later gebruik.

Na verdunning volgens de aanwijzingen

Vanuit microbiologisch standpunt dient een verdunning onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het verdunde geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarduur en -condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product wordt geleverd in:

- glazen infuusflessen, inhoud: 100 ml
- flessen uit lagedichtheidpolyethyleen, inhoud: 100 ml
verkrijgbaar in verpakkingen van 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Andere instructies:

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Werp na gebruik de fles en niet gebruikte inhoud weg.

Het product kan worden verdund in een 0,9% g/v natriumchloride- of 5% g/v glucoseoplossing voor infusie. Voor verdunningsprocedures dienen de gebruikelijke voorzorgen van asepsis in acht te worden genomen.

De oplossing mag alleen worden gebruikt als die helder en kleurloos of iets gelig is en de fles en de afsluiting ervan geen zichtbare tekenen van beschadiging vertonen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 12087

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 1987
Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1: 27 maart 2025